Münster 1936 No 180 Med DiSS

Aus dem Pharmakologischen Institut
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster (Westf.)

Die schmerzstillende Wirkung verschiedener Hypnotika.

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der zahnmedizinischen Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät der Westfälischen
Wilhelms-Universität Münster (Westf.)

Vorgelegt von

Karl Julius Krull, Zahnarzt
aus Paderborn

1935

Druckausführung Buchdruckerei Reimann & Co., Hamm (Westf.)

Dekan: Prof. Dr. K. W. Jötten.

Referent: Privatdozent Dr. med. et phil. W. Haarmann

1935

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster (Westf.)

Meinem lieben Vater

in Dankbarkeit!

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41555426_0175

Die Verwendung der Schlafmittel zur Schmerzstillung ist heute verbreitet und nimmt weiterhin noch zu. Auf der einen Seite sind es die zahlreichen Kombinationsmittel, in denen die schmerzstillende Wirkung der Antipyretika durch Zusatz von Schlafmitteln im Sinne der Bürgi'schen Regel verstärkt werden soll. Ferner werden Schlafmittel intravenös und rektal als Ersatz der Inhalationsnarkose verwandt.

Nun ist die Frage der Schmerzstillung durch Hypnotika allein keineswegs eindeutig geklärt. Vor allem müssen innerhalb der ganzen Gruppe schlafmachender Arzneimittel Unterteilungen vorgenommen werden, die sich nicht nur nach der chemischen Konstitution richten, sondern die sich durch ihren Wirkungstypus unterscheiden. Für die Unterteilung der Schlafmittel sind besondere Gesichtspunkte bestimmend gewesen, worüber im folgenden einiges gesagt werden soll.

Normalerweise ist der Eintritt des Schlafes durch nichts anderes bedingt, wie durch eine „physiologisch-periodische Zustandsänderung des Zentralnervensystems". Der Schlaf tritt nur dann nicht ein, wenn störende Umstände irgendwelcher Art auf den Organismus einwirken, z. B. Schmerzen, Herzklopfen, Atemnot, corticale Erregung usw. Bei dauernder Schlaflosigkeit ohne sonstige pathologische Empfindungen handelt es sich nach Economo[1]) um pathologische Störungen des „Schlafsteuerzentrums", das als vegetativer Zentralapparat mit einem „Schlafzentrum" und einem antagonistisch zu diesem wirkenden „Wachzentrum" ausgestattet ist; Erregung oder Reizung des Wachzentrums und Lähmung oder Hemmung des Schlafzentrums bedingen die Schlaflosigkeit.

Ihrer Wirkungsart nach haben wir zwei Gruppen von Schlafmitteln zu unterscheiden. Die erste Gruppe greift die corticalen

[1]) Economo: Die Pathologie des Schlafes, Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie. Band 17, Berlin, Springer, 1926, S. 591.

Hirnzentren an und sperrt die weiterführenden Bahnen ab; Empfindungsreize irgendwelcher Art klingen ab. Es kommt zum Hirnschlaf durch Betäubung des Wachzentrums. Eine Wirkung auf die Reflexzentren wird erst nach längerer Zeit und bei entsprechend größerer Dosierung erreicht werden können, wodurch es dann zum Körperschlaf, also zum eigentlichen tiefen Schlaf kommt.

Die zweite Gruppe der Hypnotika beeinflußt zuerst die vegetativen Reflexzentren und Bahnen im Hirnstamm. Es kommt zum Körperschlaf, dem erst dann der Hirnschlaf folgt, wenn im weiteren Verlauf der Wirkung dieser Hypnotika die Lähmung des Wachzentrums hervorgerufen wird.

Eine genaue Grenze zwischen der Wirkungsweise dieser beiden Gruppen der Hypnotika zu ziehen, ist allerdings kaum möglich; indessen ist es im Einzelfall von praktischer Bedeutung, zu wissen, welcher Gruppe das eine oder andere Schlafmittel zuzurechnen ist.

Im Tierversuch tritt oft eine Reflexsteigerung auf, die als Folge des Fortfalls der reflexhemmenden Rindenfunktion gedeutet wird. Diese Reflexsteigerung tritt besonders stark bei Schmerzreizen in Erscheinung, und da wir im Tierversuch bewußten Schmerz und Schmerzreflex nicht unterscheiden können, so ergibt sich daraus die Schwierigkeit der Prüfung schmerzstillender Mittel.[1])

Es drängt sich daher die Frage auf, ob und in wieweit sich die verschiedenen Hypnotika überhaupt in ihrer Wirkung auf das Nachlassen von Schmerzempfindungen und auf das Erlöschen der Reflexe unterscheiden und wie sie sich im Vergleich zur Inhalationsnarkose verhalten. Kaum umstritten ist diese Frage bei der zweiten Gruppe, den sog. „Hirnstamm"-Hypnotika, die besonders als Ersatzmittel der Inhalationsnarkose angesprochen werden können. Die flüchtigen Narkosemittel schalten bekanntlich schon im Excitationsstadium sämtliche Schmerzempfindungen aus und führen erst, wenn sie in größerer Menge in das Blut aufgenommen sind, zum Erlöschen der Reflexe. Das Verhalten der „Hirnstamm"-Hypnotika ist gerade entgegengesetzt. Dem tiefen Körperschlaf, der ohne Excitationsstadium mit dem Aufhören jeglicher willkürlichen Muskelbewegung verbunden ist, folgt nach einer vorübergehenden Steigerung

[1]) Vgl. hierzu: Starkenstein: Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 165, S. 325, 1932.

das Erlöschen der Reflexe. Um die Schmerzempfindung auszuschalten, sind schon so große Gaben erforderlich, daß andere lebenswichtige Zentren (Atmungs- und Kreislaufzentren) gefährdet sind. Ob indessen selbst in diesem Stadium es zur völligen Analgesie kommt, ist für die Praxis vielleicht gegenstandslos, da nach dem Erwachen Amnesie besteht. Hinzu kommt, daß bis zum Eintritt einer tiefen Narkose entsprechend lange Zeit vergeht und keine Möglichkeit einer Steuerung besteht, so daß der Inhalationsnarkose, trotzdem sie subjektiv viel weniger angenehm empfunden wird, der Vorzug zu geben ist.

Wenn wir uns nun der ersten Gruppe, den „corticalen" Schlafmitteln, zuwenden, so müßten diese, theoretisch gesehen, in ihrer Wirkung vollständig mit den flüchtigen Narkosemitteln übereinstimmen, d. h. nach Ausschaltung der Schmerzempfindungen würden die willkürlichen Muskelbewegungen aufhören und erst im letzten Stadium würden keine Reflexe mehr ausgelöst werden können. Praktisch ist diese Frage bisher wohl noch nicht als gelöst zu betrachten, zumal uns der Tierversuch keine rechte Maßgabe an die Hand gibt. Demgemäß ist die Frage nur durch Untersuchungen an Menschen zu klären, zumindest insoweit, wie sich diese corticalen Hypnotika gegenüber dem Aufhören bezw. der Verringerung von Schmerzempfindungen verhalten.

Aus allen bisher vorgenommenen Untersuchungen über die Wirkung der Hypnotika hinsichtlich der Veränderung der Schmerzempfindung läßt sich als erste Regel herausstellen, daß ein Mittel einer bestimmten Gruppe oder Reihe nicht ohne weiteres als Maßstab für ähnliche Mittel derselben Reihe dienen kann. Derivate der Barbitursäure zum Beispiel brauchen in schlafmachenden Gaben keinerlei Herabsetzung der Schmerzempfindung zu bewirken. Gerade die meist gebrauchten Schlafmittel, z. B. Veronal, machen erst in sehr hohen Gaben eine deutliche Herabsetzung des Schmerzes, während andererseits das Luminal in der nichtschlafmachenden Gabe von 0,1 deutlich den Schmerz beeinflußt. Kombiniert man das Luminal wiederum mit einem Analgetikum, so wird nicht nur die schmerzstillende Einzelwirkung des Analgetikums herabgesetzt, sondern auch die des Luminals. Aehnlich verhalten sich alle anderen Barbitursäureabkömmlinge; bei derartigen Kombinationen

mit einem Analgetikum wird die schmerzstillende Wirkung des letzteren allein nicht erreicht.[1]) Somit ist die Bürgi'sche Regel, nach der „sich ungleichartige Pharmaka in ihren gleichgerichteten Wirkungsfolgen potenzieren, gleichartig wirkende aber einfach summieren", für diese Kombinationen nicht zutreffend. Die Barbitursäureabkömmlinge, von denen man als Hirnstamm-Hypnotika in schlafmachenden Gaben keine Wirkung auf die Schmerzempfindung erwarten kann und nach oben erwähnten Untersuchungen mit der genannten Ausnahme auch tatsächlich nicht erreicht, erweisen sich also zu Kombinationen mit einem Analgetikum als ungeeignet.

Es bleibt daher die Frage offen, wie sich im Vergleich dazu die Hypnotika der Alkoholreihe, die wie der Alkohol der Inhalationsnarkose näher stehen müssen, verhalten. Diese Arbeit hat die Untersuchung einiger Mittel aus der Alkoholreihe zum Inhalt. Vorweg sei indessen noch einiges über die bisherigen Untersuchungen erwähnt.

Die ersten experimentalen Untersuchungen von Schlafmitteln auf ihre analgetische Wirkung am Menschen wurden von Heinroth[2]) durchgeführt, der von den Schlafmitteln Chloralhydrat, Hedonal, Veronal und Trional untersuchte. Er benutzte dabei den Schmerz, den man durch dosierte faradische Reizung an einem Zahn erzeugen kann.

Stolle[3]) arbeitete im Anschluß an die Heinroth'sche Methode eine Untersuchungsweise aus, die tunlichst alle Fehlerquellen ausschaltet und daher brauchbare praktische Ergebnisse gibt. Die Messungen durch faradischen Strom erstrecken sich auf die zwölf oberen und unteren Schneide- und Eckzähne, von denen jeweils der Mittelwert errechnet wird. Nähere Ausführungen über diese Methode sind zu entnehmen aus Stolles Inaugural-Dissertation.

Weitere Untersuchungen wurden von Kramer[4]) und Kohl[5]) durchgeführt. Die Ergebnisse dieser drei Untersuchungen seien nachstehend kurz aufgeführt.

---

[1]) Vgl. hierzu: Zeppenfeld: Inaugural-Dissertation, Münster 1935.
[2]) Heinroth: Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 116, S. 245, 1926.
[3]) Stolle: Inaugural-Dissertation, Münster 1934.
[4]) Kramer: ebenda 1934.
[5]) Kohl: ebenda 1935.

Stolle untersuchte das Somnacetin, das keine Herabsetzung der Schmerzempfindung bewirkte.

Den Untersuchungen von Kramer und Kohl liegen in der Hauptsache die gleichen Mittel aus der Barbitursäurereihe zugrunde, nur z. T. in anderer Dosierung. Völlig ohne Einfluß auf die Schmerzempfindung blieben danach Evipan 0,25 und 0,5, sowie Veronal 0,25; letzteres bewies sich allerdings in der Dosis 0,5 als wirksam. Pernocton 0,2 wies geringfügige Wirkung auf. Die besten Erfolge wurden nach Luminal 0,1 und 0,3 erzielt. Zwischen den erst- und letztgenannten stand mit immerhin noch als gut zu bezeichnender Wirkung das Phanodorm 0,2.

Die vorliegende Arbeit soll die Reihe der Untersuchungen fortsetzen. Zum Vergleich mit den vorangegangenen Arbeiten und mit den neu zu untersuchenden Mitteln der Alkoholreihe sollen noch einmal die Barbitursäurederivate Veronal 0,25 und Luminal 0,1 sowie letzteres in niedrigerer Dosierung in Form von zwei Luminaletten (0,03 g Luminal) untersucht werden. Die weiteren Mittel sind folgende:

1. Adalin (Bromdiäthylacetylharnstoff),
2. Abasin (acetyliertes Adalin),
3. Bromural (Bromisovalerianylharnstoff),
4. Neodorm (Bromäthylisopropylacetamid),
5. Novonal (Diäthylallylacetamid),
6. Sedormid (Allylisopropylacetylcarbamid).

Die Untersuchungen wurden nach der oben erwähnten Methode an fünf Versuchspersonen durchgeführt. Zunächst wurde festgestellt, bei welchem Skalenstand die Schmerzempfindung bei den einzelnen Zähnen normalerweise zum Ausdruck kommt. Nach Einnahme des betreffenden Schlafmittels per os wurde dann in einem Zeitabstand von je 15 Minuten eine weitere Messung vorgenommen. Aenderung in der Schmerzempfindung äußert sich darin, daß der zur Auslösung des Schmerzes erforderliche Strom verstärkt bezw. verringert werden muß; diese entsprechenden Werte werden auf der Skala angegeben. Die Versuche erstreckten sich über einen Zeitraum von fünf Monaten; zwischen jedem einzelnen Versuch lag mindestens ein freier Tag. Es sei besonders erwähnt, daß auch dann, wenn die Versuche am Nachmittag stattfanden, das Mittagessen immer durch

ein leichtes Frühstück ersetzt wurde, um eine schnellere Resorption und eine bessere Wirkung der einzelnen Mittel zu gewährleisten.

Zur besseren Uebersicht wurden bei der ersten Versuchsgruppe die Ablesungswerte der einzelnen Zähne, bei den folgenden indessen nur der Mittelwert und seine Veränderung im Vergleich zu dem Normalmittelwert aufgeführt. Leider sind die Ablesungszahlen infolge einer Aenderung des Widerstandes nicht eindeutig mit den früheren Untersuchungen vergleichbar.

Versuchsergebnisse

Versuchsreihe A

Versuch 1

Luminal 0,1

Patient: Franz J., 23 Jahre;
Versuchszeit: 4 Stunden nach dem Frühstück.

							Mittelw.	Differ.
Normal	×	3,8	2,7	2,5	3,6	6,6	3,20	—
	2,4	3,4	2,4	2,5	2,6	2,7		
n. 15 Min.	×	3,7	2,7	2,4	3,6	6,7	3,21	0,01
	2,4	3,5	2,3	2,6	2,7	2,7		
n. 30 Min.	×	3,8	2,8	2,5	3,7	6,7	3,26	0,06
	2,5	3,5	2,3	2,5	2,8	2,8		
n. 45 Min.	×	4,1	3,1	2,9	4,1	7,2	3,58	0,38
	2,8	3,8	2,5	2,9	3,0	3,0		
n. 60 Min.	×	4,6	3,5	3,2	4,3	7,5	3,95	0,75
	3,1	4,0	3,1	3,3	3,3	3,5		
n. 75 Min.	×	4,8	3,6	3,4	4,5	7,6	4,13	**0,93**
	3,2	4,2	3,4	3,5	3,4	3,8		
n. 90 Min.	×	4,7	3,4	3,3	4,3	7,2	3,92	0,72
	3,0	4,2	3,3	3,1	3,1	3,5		
n. 105 Min.	×	4,4	3,0	3,0	4,0	7,1	3,72	0,52
	2,7	4,0	3,4	3,2	3,0	3,1		
n. 120 Min.	×	4,1	3,0	2,6	4,0	7,0	3,49	0,29
	2,5	3,7	2,9	2,9	2,8	2,9		
n. 135 Min.	×	4,0	2,7	2,4	3,9	6,8	3,31	0,11
	2,4	3,5	2,6	2,7	2,7	2,7		
n. 150 Min.	×	3,9	2,7	2,4	3,6	6,6	3,21	0,01
	2,4	3,4	2,4	2,6	2,6	2,7		

Versuchsreihe A

Versuch 2

Luminal 0,1

Patient: Julius K., 29 Jahre;
Versuchszeit: $2^1/_2$ Stunden nach dem Frühstück.

							Mittelw.	Differ.
Normal	4,5	4,4	5,5	4,0	3,7	4,2	3,34	—
	4,6	1,4	1,5	2,7	1,6	2,0		
n. 15 Min.	4,5	4,4	5,6	4,0	3,8	4,2	3,34	—
	4,6	1,4	1,5	2,6	1,3	2,2		
n. 30 Min.	4,3	4,0	5,6	4,0	3,8	4,6	3,40	0,06
	4,6	1,6	1,5	2,9	1,7	2,2		
n. 45 Min.	4,9	4,8	5,9	4,3	3,9	4,8	3,68	0,34
	5,0	1,7	1,8	2,8	2,0	2,3		
n. 60 Min.	5,4	5,0	6,1	4,6	4,2	4,9	3,92	0,58
	5,2	1,9	2,0	2,9	2,4	2,5		
n. 75 Min.	5,6	5,2	6,2	4,8	4,5	5,1	4,12	0,78
	5,5	2,3	2,2	2,9	2,5	2,6		
n. 90 Min.	5,5	5,3	6,5	4,9	4,7	5,2	4,28	**0,94**
	5,7	2,5	2,5	3,0	2,5	3,0		
n. 105 Min.	5,0	5,0	6,0	4,6	4,1	4,9	3,83	0,49
	5,1	1,9	2,0	2,8	2,0	2,6		
n. 120 Min.	4,8	4,6	5,7	4,2	3,7	4,5	3,52	0,18
	4,7	1,6	1,7	2,7	1,8	2,3		
n. 135 Min.	4,6	4,4	5,6	4,0	3,6	4,3	3,37	0,03
	4,6	1,4	1,5	2,6	1,6	2,2		

Versuchsreihe A

Versuch 3

Luminal 0,1

Patient: Werner M., 26 Jahre;
Versuchszeit: 1 Stunde nach dem Frühstück.

							Mittelw.	Differ.
Normal	×	×	3,3	4,2	×	8,0	3,69	—
	4,4	2,1	2,5	2,9	2,5	3,3		
n. 15 Min.	×	×	3,5	4,0	×	8,0	3,69	—
	4,5	2,3	2,3	2,8	2,4	3,4		
n. 30 Min.	×	×	3,4	4,0	×	8,0	3,70	0,01
	4,5	2,3	2,6	2,9	2,3	3,3		
n. 45 Min.	×	×	3,6	4,2	×	8,4	3,97	0,28
	4,7	2,5	3,2	3,0	2,3	3,8		
n. 60 Min.	×	×	3,7	4,8	×	8,4	4,22	0,53
	5,1	2,7	3,2	3,3	2,8	4,0		
n. 75 Min.	×	×	3,6	5,0	×	8,4	4,40	0,71
	5,4	2,9	3,2	3,6	2,9	4,6		
n. 90 Min.	×	×	3,6	5,1	×	8,4	4,46	**0,77**
	5,5	3,0	3,2	3,7	2,9	4,7		
n. 105 Min.	×	×	3,6	4,9	×	8,3	4,27	0,58
	5,3	2,8	3,1	3,4	2,7	4,3		
n. 120 Min.	×	×	3,4	4,6	×	8,1	4,00	0,31
	5,0	2,5	2,9	3,1	2,5	3,9		
n. 135 Min.	×	×	3,5	4,4	×	8,1	3,85	0,16
	4,7	2,3	2,6	2,9	2,4	3,8		
n. 150 Min.	×	×	3,2	4,2	×	8,0	3,71	0,02
	4,5	2,1	2,5	2,9	2,4	3,6		

Versuchsreihe A

Versuch 4

Luminal 0,1

Patient: Walter N., 23 Jahre;
Versuchszeit: 1 Stunde nach dem Frühstück.

							Mittelw.	Differ.
Normal	4,0	×	2,7	2,0	×	4,9	3,43	—
	4,7	3,9	2,0	2,4	3,6	4,1		
n. 15 Min.	4,0	×	2,5	2,0	×	4,9	3,43	—
	4,7	4,0	2,2	2,4	3,5	4,1		
n. 30 Min.	4,0	×	2,5	2,0	×	4,9	3,43	—
	4,7	4,0	2,2	2,4	3,6	4,0		
n. 45 Min.	4,1	×	2,9	2,1	×	5,1	3,60	0,17
	4,9	4,2	2,4	2,5	3,6	4,2		
n. 60 Min.	4,5	×	3,4	2,5	×	5,4	3,98	0,55
	5,3	4,5	2,6	2,9	4,1	4,6		
n. 75 Min.	4,8	×	3,6	2,8	×	5,7	4,25	0,82
	5,6	4,8	2,7	3,1	4,4	5,0		
n. 90 Min.	5,0	×	3,8	3,0	×	5,8	4,45	**1,02**
	5,7	4,8	2,9	3,3	4,7	5,3		
n. 105 Min.	4,6	×	3,7	2,8	×	5,5	4,16	0,73
	5,2	4,4	3,0	3,0	4,4	5,0		
n. 120 Min.	4,4	×	3,3	2,4	×	5,0	3,82	0,39
	5,0	4,3	2,6	2,6	4,0	4,6		
n. 135 Min.	4,1	×	3,0	2,1	×	4,8	3,59	0,16
	4,8	4,1	2,2	2,6	3,9	4,4		
n. 150 Min.	4,0	×	2,8	2,0	×	4,8	3,45	0,02
	4,7	3,9	2,0	2,4	3,7	4,2		

Versuchsreihe A

Versuch 5

Luminal 0,1

Patient: Erwin P., 25 Jahre;
Versuchszeit: $4^1/_2$ Stunden nach dem Frühstück.

							Mittelw.	Differ.
Normal	2,7	2,0	2,7	3,2	3,1	4,0	3,17	—
	×	3,1	4,7	2,9	1,5	5,0		
n. 15 Min.	2,7	2,0	2,7	3,3	3,0	4,0	3,18	0,01
	×	3,1	4,6	3,0	1,5	5,1		
n. 30 Min.	2,7	2,1	2,7	3,3	3,1	4,1	3,24	0,07
	×	3,2	4,8	3,0	1,5	5,1		
n. 45 Min.	3,1	2,5	3,1	3,7	3,5	4,6	3,65	0,48
	×	3,6	5,1	3,4	1,9	5,7		
n. 60 Min.	3,5	2,9	3,6	4,1	3,8	5,1	4,13	0,96
	×	3,8	5,3	3,7	2,3	6,3		
n. 75 Min.	3,7	2,8	3,7	4,3	4,0	5,4	4,20	**1,03**
	×	4,0	5,6	3,8	2,4	6,5		
n. 90 Min.	3,8	2,6	3,2	4,0	3,9	5,0	3,92	0,75
	×	3,9	5,2	3,4	2,1	6,0		
n. 105 Min.	3,2	2,3	2,8	3,6	3,5	4,5	3,53	0,36
	×	3,6	4,8	3,1	1,8	5,6		
n. 120 Min.	3,0	2,1	2,5	3,3	3,1	4,2	3,28	0,11
	×	3,3	4,7	2,9	1,6	5,4		
n. 135 Min.	2,8	2,1	2,6	3,2	3,0	4,1	3,19	0,02
	×	3,1	4,6	2,9	1,5	5,2		

In den folgenden Tabellen bedeuten:

Patient I = Franz J., 23 Jahre.
Patient II = Julius K., 29 Jahre.
Patient III = Werner M., 26 Jahre.
Patient IV = Walter N., 23 Jahre.
Patient V = Erwin P., 25 Jahre.

1 = Mittelwert der einzelnen Zähne.
2 = Differenz zum Normalwert.

Versuchsreihe B

2 Luminaletten (= Luminal 0,03)

Zeit in Minuten nach Einnahme	Patient I		II		III		IV		V	
	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2
Normal	3,10	—	3,61	—	3,47	—	2,59	—	2,61	—
15	3,12	0,02	3,62	0,01	3,49	0,02	2,60	0,01	2,60	—0,01
30	3,17	0,07	3,63	0,02	3,53	0,06	2,62	0,03	2,64	0,03
45	3,25	**0,15**	3,70	0,09	3,58	**0,11**	2,72	**0,13**	2,72	0,11
60	3,15	0,05	3,77	**0,16**	3,52	0,05	2,64	0,05	2,80	**0,19**
75	3,10	0,00	3,68	0,07	3,48	0,01	2,60	0,01	2,78	0,17
90			3,61	0,00					2,67	0,06
105									2,62	0,01
Zeit in Stunden nach dem Frühstück	4 Std.		2		4		$3^1/_2$		3	

Versuchsreihe C

Veronal 0,25

Die Versuche mit Veronal 0,25 ergaben bei sämtlichen fünf Versuchspersonen keinerlei Abweichung vom Normalwert, obwohl nach Einnahme des Mittels in Abständen von je 15 Minuten 6 Versuche angestellt wurden.

Die Ergebnisse der Untersuchungen der Barbitursäurederivate bestätigen in vollem Umfange das, was bereits Kramer und Kohl festgestellt haben. Der starken Wirkung des Luminal 0,1, die allerdings erst nach 35 –45 Minuten eintritt, sich aber über 120 bis 150 Minuten erstreckt, steht die völlige Wirkungslosigkeit des Veronals 0,25 gegenüber. Neu untersucht wurde lediglich Luminal in der Dosierung 0,03, das nur eine geringe Wirkung auf die Schmerzempfindung ausübt, die auch nach entsprechend kürzerer Zeit wieder abklingt.

Versuchsreihe D

Adalin 0,5

Zeit in Minuten nach Einnahme	I		II		III		IV		V	
	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2
Normal	2,95	—	3,95	—	3,33	—	3,20	—	2,71	—
15	3,02	0,07	4,07	0,08	3,66	0,33	3,42	0,22	2,97	0,28
30	3,40	0,45	4,39	0,44	3,99	0,66	3,79	0,59	3,33	0,62
45	3,80	0,85	4,56	0,61	4,24	0,91	3,57	0,37	3,29	0,58
60	3,99	1,04	4,43	0,48	3,98	0,65	3,35	0,15	3,02	0,31
75	3,62	0,67	4,22	0,27	3,77	0,44	3,23	0,03	2,80	0,09
90	3,39	0,44	4,07	0,08	3,47	0,14			2,69	—0,02
105	3,05	0,10	3,94	—0,01	3,35	0,02				
120	2,96	0,01								
Zeit in Stunden nach dem Frühstück	1		2		$5^1/_2$		$2^1/_2$		3	

Die Versuche mit Adalin 0,5 ergeben von allen Mitteln der Alkoholreihe die weitaus besten Erfolge. Vergleicht man damit etwa die Wirkung des Pyramidon 0,3, das als gutes Analgetikum bekannt ist, so läßt sich feststellen, daß diesem das Adalin nicht sehr viel nachsteht. Zu beachten ist vor allem der schnelle Eintritt sowie die verhältnismäßig lange Dauer der Wirkung.

Versuchsreihe E

Abasin 0,25

Zeit in Minuten nach Einnahme	I		II		III		IV		V	
	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2
Normal	4,12	—	4,24	—	2,72	—	3,39	—	3,82	—
15	4,14	0,02	4,30	0,06	2,74	0,02	3,45	0,06	3,87	0,05
30	4,19	**0,07**	4,39	**0,15**	2,83	**0,11**	3,54	**0,15**	3,91	**0,09**
45	4,19	0,07	4,32	0,08	2,81	0,09	3,48	0,09	3,89	0,07
60	4,16	0,04	4,24	0,00	2,78	0,06	3,44	0,05	3,85	0,03
75	4,11	—0,01			2,73	0,01	3,39	0,00	3,81	—0,01
Zeit in Stunden nach dem Frühstück	3		$2^1/_2$		3		2		3	

Abasin 0,25, das bekanntlich als leichtes Beruhigungsmittel in den Handel kommt, weist zwar eine deutliche, aber nur geringfügige Wirkung auf. Eintritt und Ende der Wirkung liegen zeitlich nur kurz auseinander.

Versuchsreihe F

Novonal 0,3

Zeit in Minuten nach Einnahme	I		II		III		IV		V	
	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2
Normal	3,75	—	4,04	—	3,17	—	3,31	—	3,65	—
15	3,77	0,02	4,08	0,04	3,19	0,02	3,30	−0,01	3,66	0,01
30	3,81	0,06	4,11	0,07	3,21	0,04	3,34	0,03	3,69	0,04
45	3,85	**0,10**	4,16	**0,14**	3,22	**0,05**	3,37	**0,06**	3,74	**0,09**
60	3,79	0,04	4,12	0,08	3,22	0,05	3,35	0,04	3,70	0,05
75	3,77	0,02	4,09	0,05	3,20	0,03	3,33	0,02	3,67	0,02
90	3,76	0,01	4,05	0,01	3,17	0,00	3,31	0,00	3,64	−0,01
Zeit in Stunden nach dem Frühstück	2		2		$2^1/_2$		$1^1/_2$		2	

Die Versuche mit Novonal 0,3 ergeben so geringe Abweichungen von den Normalwerten, daß sie praktisch nicht von Bedeutung sind, daher außer Betracht gelassen werden können.

Versuchsreihe G

Neodorm 0,3

Zeit in Minuten nach Einnahme	I		II		III		IV		V	
	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2
Normal	4,12	—	4,21	—	3,41	—	3,16	—	3,72	—
15	4,16	0,04	4,23	0,02	3,48	0,07	3,22	0,06	3,75	0,03
30	4,18	**0,06**	4,27	**0,06**	3,54	0,13	3,29	0,13	3,82	**0,10**
45	4,16	0,04	4,25	0,04	3,58	**0,17**	3,31	**0,15**	3,80	0,08
60	4,14	0,02	4,24	0,03	3,57	0,16	3,27	0,11	3,76	0,04
75	4,11	−0,01	4,22	0,01	3,50	0,09	3,20	0,04	3,74	0,02
90					3,40	−0,01	3,16	0,00	3,71	−0,01
Zeit in Stunden nach dem Frühstück	$2^1/_2$		3		3		$4^1/_2$		3	

Die Versuche mit Neodorm 0,3 erbrachten fast dasselbe Ergebnis wie mit Abasin 0,25; nicht nur der Eintritt und das Ende der Wirkung lassen sich gut vergleichen, auch der Mittelwert des jeweiligen Maximums ist genau der gleiche.

Versuchsreihe H

Bromural 0,6

Zeit in Minuten nach Einnahme	I		II		III		IV		V	
	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2
Normal	3,16	—	3,82	—	3,49	—	2,89	—	3,47	—
15	3,25	0,09	3,96	0,14	3,59	0,10	3,03	0,14	3,59	0,12
30	3,41	0,25	4,23	**0,41**	3,77	0,28	3,26	0,37	3,85	**0,38**
45	3,62	**0,46**	4,01	0,19	3,92	**0,43**	3,46	**0,57**	3,71	0,24
60	3,45	0,29	3,82	0,00	3,67	0,18	3,19	0,30	3,48	0,01
75	3,27	0,11			3,47	–0,02	2,95	0,06		
90	3,14	–0,02					2,87	–0,02		
Zeit in Stunden nach dem Frühstück	$1^1/_2$		$4^1/_2$		$2^1/_2$		1		5	

Das Bromural wurde in zwei Tabletten zu je 0,3 g gegeben. Daran wird es liegen, daß durch dieses Mittel eine stärkere Herabsetzung der Schmerzempfindung gefunden wird, die zwar die des Adalin 0,5 hinsichtlich der Abweichung vom Normalwert und der Dauer der Wirkung nicht erreicht, indessen noch als gut bezeichnet werden kann.

Versuchsreihe I

Sedormid 0,25

Zeit in Minuten nach Einnahme	I		II		III		IV		V	
	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2
Normal	3,29	—	3,90	—	3,30	—	2,88	—	3,49	—
15	3,38	0,09	3,99	0,09	3,51	0,21	3,00	0,12	3,54	0,05
30	3,48	**0,19**	4,03	**0,13**	3,54	**0,24**	3,07	**0,19**	3,68	**0,19**
45	3,40	0,11	4,00	0,10	3,44	0,14	2,97	0,09	3,57	0,08
60	3,35	0,06	3,92	0,02	3,34	0,04	2,94	0,06	3,55	0,06
75	3,33	0,04			3,28	–0,02	2,88	0,00	3,47	—0,02
90	3,27	–0,02								
Zeit in Stunden nach dem Frühstück	1		5		3		3		2	

Die Wirkung des Sedormid 0,25, die zeitlich bereits sehr früh eintritt, ist etwas besser als die von Abasin und Neodorm; sie ist indessen noch zu gering, um große praktische Bedeutung zu haben.

Uebersichtstabelle

Patient		Versuchsreihen: A	B	C	D	E	F	G	H	I
	a	35'	35'	—	20'	30'	45'	30'	15'	15'
I	b	0,93	0,15	—	1,04	0,07	0,10	0,06	0,46	0,19
	c	135'	55'	—	105'	30'	50'	30'	75'	45'
	a	35'	45'	—	15'	15'	35'	30'	10'	15'
II	b	0,94	0,16	—	0,61	0,15	0,14	0,06	0,41	0,13
	c	130'	70'	—	90'	45'	60'	30'	55'	45'
	a	45'	45'	—	5'	30'	45'	25'	15'	10'
III	b	0,77	0,11	—	0,91	0,11	0,05	0,17	0,43	0,24
	c	135'	50'	—	95'	45'	60'	75'	70'	50'
	a	45'	40'	—	5'	20'	45'	20'	10'	15'
IV	b	1,02	0,13	—	0,59	0,15	0,06	0,15	0,57	0,19
	c	150'	50'	—	70'	45'	45'	60'	70'	45'
	a	35'	45'	—	10'	30'	45'	30'	15'	25'
V	b	1,03	0,19	—	0,62	0,09	0,09	0,10	0,38	0,19
	c	120'	85'	—	75'	35'	45'	35'	55'	45'

Zeichenerklärung

A = Luminal 0,1
B = Luminaletten 0,03
C = Veronal 0,25
D = Adalin 0,5
E = Abasin 0,25
F = Novonal 0,3
G = Neodorm 0,3
H = Bromural 0,6
I = Sedormid 0,25

I = Patient Franz J.
II = Julius K.
III = Werner M.
IV = Walter N.
V = Erwin P.

a = Eintritt der Wirkung.
b = Maximum der Wirkung.
c = Ende der Wirkung.

Mittelwerte

	Eintritt	Maximum der Wirkung	Ende
Luminal 0,1	40'	0,94	135'
Luminaletten 0,03	42'	0,15	62'
Veronal 0,25	—	—	—
Adalin 0,5	11'	0,75	87'
Abasin 0,25	25'	0,11	40'
Novonal 0,3	43'	0,09	52'
Neodorm 0,3	27'	0,11	46'
Bromural 0,6	13'	0,45	65'
Sedormid 0,25	16'	0,19	46'

Zusammenfassung

Alle bisherigen Untersuchungen haben zweifelsfrei den Beweis erbracht, daß zum Typus der Schlafmittel nicht ohne weiteres die Schmerzstillung gehört. Ebenso wenig hat sich bei der Prüfung auf ihre schmerzstillende Wirkung die Einteilung in „corticale" und „Hirnstamm"-Hypnotika bewährt.

Aus der Uebersichtstabelle ist zu ersehen, daß von allen untersuchten Mitteln durch das Luminal die beste Wirkung auf die Schmerzempfindung erzielt wird, dem das Adalin indessen nur wenig nachsteht. Es folgt das Bromural. Weit darunter liegen mit geringfügiger Wirkung die Untersuchungsergebnisse von Abasin, Sedormid, Neodorm, Novonal und Luminal zu 0,03 in Form von zwei Luminaletten. Keine Wirkung erbrachte das Veronal 0,25.

Einen wesentlichen Unterschied weisen die Barbitursäurederivate indessen gegenüber den Mitteln der Alkoholreihe hinsichtlich der Zeit ihrer Wirkung auf. Es läßt sich eindeutig feststellen, daß die Wirkung bei den Mitteln der Alkoholreihe eher eintritt, als bei denen der Barbitursäuren, aber auch in kürzerer Zeit beendet ist.

Wie sich nun die Mittel der Alkoholreihe in Kombination mit einem Analgetikum verhalten, wird durch weitere Untersuchungen festzustellen sein.

Lebenslauf

Am 12. Oktober 1905 wurde ich als Sohn des Telegraphen-Inspektors Karl Krull in Paderborn geboren. Nach vierjähriger Volksschulzeit besuchte ich die Rektoratschule in Brakel und anschließend das König-Wilhelm-Gymnasium in Höxter; hier erhielt ich Ostern 1925 das Zeugnis der Reife.

$1^1/_2$ Jahre war ich im kaufmännischen Beruf tätig, um dann Wirtschafts- und Sozialwissenschaften zu studieren. Ich belegte sieben Semester an den Universitäten Münster und Frankfurt a. M. sowie an der Handelshochschule Königsberg; an letzterer schloß ich das Studium mit dem Examen „Diplom-Kaufmann" ab.

Weitere zwei Jahre war ich dann in kaufmännischen Betrieben tätig. Infolge der schlechten Wirtschaftslage sah ich indessen keine Möglichkeit eines Weiterkommens in diesem Berufe, so daß ich mich Ostern 1932 dem Studium der Zahnheilkunde zuwandte. Im Herbst 1933 bestand ich die zahnärztliche Vorprüfung mit gut und im Herbst 1935 nach den vorgeschriebenen vier klinischen Semestern das zahnärztliche Staatsexamen mit sehr gut. Das Promotionssemester wurde mir auf Grund von medizinischen, sozialwissenschaftlichen und statistischen Vorlesungen, die ich während meines früheren Studiums belegte, durch den Dekan der Medizinischen Fakultät erlassen.